

Нецирротический

Нецирротический фиброз печени (НФП) встречается в клинической практике значительно чаще, чем диагностируется, что обусловлено недостаточными знаниями практическими врачами методов его диагностики и терапевтических стратегий.

В последние годы актуальность проблемы НФП значительно возросла в связи с появлением новых представлений о природе и прогнозе фиброза, его морфологических критериях; внедрением инновационных неинвазивных методов диагностики и расширением возможностей современной антифибротической терапии. Учитывая возможность обратного развития фиброза и даже цирроза печени, практические врачи должны рассматривать фиброз как самостоятельную клиническую проблему, для решения которой нужно применять специфические диагностические тесты и методы лечения.

Основной путь прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени независимо от повреждающего этиологического фактора – это процесс фиброгенеза. Общеизвестно, что фиброзу обычно предшествует воспаление, однако результаты экспериментальных исследований показали, что это наблюдается не во всех случаях, а механизмы регуляции фиброгенеза при НФП отличаются от таковых при воспалении. Этим объясняется недостаточная эффективность противовоспалительной терапии при лечении заболеваний, сопровождающихся развитием фиброза.

Фиброз чаще всего развивается в следующих случаях:

- при алкогольных и метаболических заболеваниях в результате активных воспалительно-дистрофических процессов, обусловленных перидулярными, перивенулярными и перисинусоидальными повреждениями в центре долек и стенках печеночных вен;

- при вирусной гепатотропной инфекции (синтез коллагена осуществляется клетками Ито, расположенными в пространстве Диссе, при их активации и трансформации в миофибробласты; в результате отложения коллагеновых волокон нарушается интермедиарный обмен между гепатоцитами и кровью);

- при билиарных аутоиммунных заболеваниях (перидуктальном фиброзе, дуктопении, желчных тромбах в псевдотубулярных структурах; гранулемах).

Роль генетических факторов во взаимодействии с неблагоприятными экологическими факторами рассматривается как пусковой механизм прогрессирования НФП. Генетически обусловленные нарушения приводят к деградации матриксных белков соединительной ткани печени. Прогрессирование фиброгенеза зависит от генного полиморфизма (гены Vcl-xL, Fas и др.). Среди генов-«кандидатов» наиболее изучены гены, кодирующие алкоголь, метаболизм ферментов и гемохроматоз.

Ранее считалось, что фиброз печени является пассивным и необратимым процессом, возникающим в результате деградации печеночной паренхимы, и представляет собой замещение ее соединительной тканью. Последние исследования позволяют рассматривать замещение паренхимы соединительной тканью

как репаративный процесс в ответ на генетические и негенетические факторы (коинфекцию вирусами HIV, HBV, HCV, злоупотребление алкоголем, возраст, отсутствие ответа на проводимую терапию и др.). Регенеративный процесс подразумевает замещение поврежденных клеток клетками того же типа, при фиброзе паренхиматозная ткань печени замещается соединительной.

НФП характеризуется избыточным развитием соединительной ткани в печени в результате повторных и/или длительных повреждающих воздействий на данный орган без перестройки его структуры. При патоморфологическом исследовании обнаруживаются неизменные печеночные дольки, окруженные широкими тяжами фиброзной соединительной ткани. Следствием фиброза печени может быть ремоделирование архитектоники печени с развитием печеночной недостаточности, портальной гипертензии и печеночной энцефалопатии. Эти процессы характеризуются сложным взаимодействием множества клеток и медиаторов. В начальной фазе отмечается пролиферация, в дальнейшем – разрушение паренхиматозных клеток печени, при этом выделяются биологически активные вещества, включающие перекиси и протеазы, активирующие макрофаги печени, а также эндотелий сосудов.

Пусковым фактором фиброгенеза считают активацию звездчатых клеток интерлейкинами (IL-1), фактором некроза опухоли (TNF α), фактором роста фибробластов (FGF), оксидом азота, эндотелином-1 (ET-1), тромбоцитарным

фактором (PDGF, является наиболее мощным стимулом пролиферации звездчатых клеток) и трансформирующим фактором роста β_1 (TGF β_1). На первом этапе (инициации) под воздействием вышеперечисленных веществ звездчатые клетки секретируют TGF β_1 , обуславливающий их активацию и миграцию в участки воспаления. На этапе закрепления наблюдается трансформация звездчатых клеток печени в миофибробласты, синтезирующие коллаген и TGF β_1 ; равновесие «продукция – деградация компонентов внеклеточного матрикса» в очаге поражения нарушается (рис.).

Количество коллагена, откладываемого в печени, регулируется процессами его синтеза и катаболизма с участием различных матриксных металлопротеиназ (ММРх) и их тканевых ингибиторов (ТИМР-1); синтез, активацию и инактивацию обеспечивают звездчатые клетки, миофибробласты, макрофаги. Прогрессирующий фиброз связан с увеличением ТИМР-1.

Фиброз – динамичный двунаправленный процесс, при котором возможно восстановление ремоделированной ткани, стабильное течение процесса на протяжении многих лет, а у некоторых пациентов – и спонтанный регресс.

Следует проводить тщательную дифференциальную диагностику между НФП, при котором не изменяется архитектоника печеночной дольки, и фиброзом печени как прецирротической стадией с дальнейшей манифестацией в цирроз печени.

Фиброз является обратимым в его начальных стадиях, однако пусковые механизмы, вызывающие необратимый процесс и дальнейшее прогрессирование в цирроз, изучены еще не полностью.



Т.Д. Звягинцева

С современных позиций прогрессирование фиброза тесно связано с ангиогенезом, активация которого обусловлена развитием ишемии и воспалительных изменений в ткани печени.

Следует подчеркнуть, что независимо от провоцирующих факторов и клинических различий для фиброзных изменений любой локализации характерным является наличие персистирующего агента, обеспечивающего выделение факторов роста фибробластов, протеолитических ферментов, ангиогенных факторов и цитокинов, стимулирующих синтез коллагена и вызывающих ремоделирование архитектоники печени. Дальнейшее развитие процесса, протекающее по пути обратного развития или прогрессирования НФП, зависит от состояния иммунной системы, генетических нарушений, возраста пациента, воздействия экологических факторов, своевременного назначения рациональной антифибротической терапии.

НФП может протекать в виде трех клинических форм: внутривенного фибросклероза и фиброза, склероза воротной и селезеночной вен, тромбоза воротной и селезеночной вен.

Склероз воротной и особенно селезеночной вен сопровождается развитием портальной гипертензии, однако при этом отсутствуют характерные для цирроза увеличение и изменение показателей биохимических проб. Асцит отсутствует, состояние большого между эпизодами кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода остается удовлетворительным.

В клинической картине часто преобладают симптомы поражения не печени, а селезенки, что затрудняет верификацию диагноза, приводит к диагностическим ошибкам. При появлении симптомов портальной гипертензии, в частности кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, подобное состояние часто рассматривают как проявление цирроза печени.

Специфическая форма НФП описана у молодых женщин. Клинически заболевание проявляется спленомегалией, признаками портальной гипертензии. Подобные изменения обусловлены неравномерным расширением крупных ветвей воротной вены, увеличением количества фибробластов, возникновением тромбов во внутри- и внепеченочных ветвях воротной вены. Диагностическое значение пункционной биопсии в данном случае невелико: выявляется только

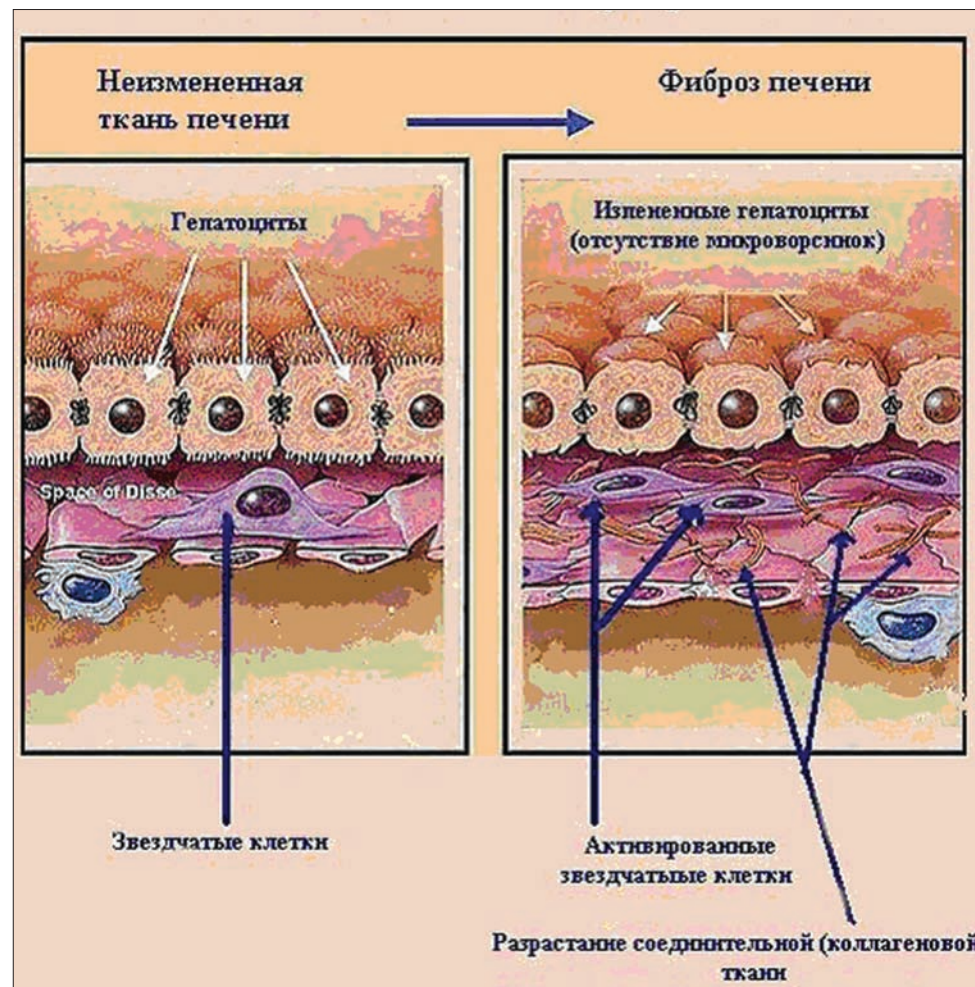


Рис. Механизм развития фиброза печени

фиброз печени

фиброз мелких ветвей воротной вены, что напоминает морфологическую картину макронодулярного цирроза печени. На основании данного факта можно сделать вывод: при отсутствии всех признаков, характерных для цирроза, не следует устанавливать подобный диагноз, основываясь только на результатах биопсии; необходимо провести дифференциальную диагностику с НФП.

Диагностика

Диагностический алгоритм НФП включает определение прямых и непрямых сывороточных маркеров фиброза.

К прямым серологическим маркерам фиброза относятся коллаген (проколлаген III типа, N-терминальный предшественник коллагена III типа, коллаген IV типа и его фрагменты); гликопротеины и полисахариды (гиалуроновая кислота, ламинин и его фрагменты); коллагеназы и их ингибиторы (матриксные металлопротеиназы 2 и 9, TIMP-1); цитокины (TGF β ₁, PDGF). В пользу прогрессирования фиброза свидетельствуют повышение уровней коллагена IV типа, гиалуроновой кислоты, N-терминального предшественника коллагена III типа и TIMP-1, стабилизации процесса — снижение в сыворотке крови уровней коллагена IV типа и гиалуроновой кислоты.

Отражают нарушение функций печени и рутинные лабораторные тесты: определение уровня тромбоцитов, уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ).

Пункционная биопсия печени с последующим гистологическим исследованием является одним из основных методов оценки активности и стадии фиброза печени (используются системы Ishak (F1-F6), **Metavir** (F1-F5)). При НФП наблюдается капилляризация синусоидов за счет отложения ламинина, коллагена I, III, IV типов, эластина; характерны порто-портальные септы (перипортальный фиброз) в отличие от портальных септ, которые более характерны для цирроза печени. При НФП перипортальный фиброз считается «эндогенным», топография его соответствует расположению соединительной ткани в печени, при этом сохраняется дольчатое строение данного органа в отличие от цирроза, для которого характерны диффузная перестройка паренхимы с образованием «ложных долек».

Неинвазивные биохимические тесты, включающие диагностические панели, являются весьма перспективными диагностическими методами, основанными на оценке активности непрямых маркеров фиброза печени, и альтернативой биопсии печени. Преимущества тестов, такие как воспроизводимость, быстрота, адаптивность и простота применения, способствуют их широкому внедрению в клинической практике.

Неинвазивная оценка фиброза печени включает следующие исследования: компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию и ультразвуковое исследование, с помощью которых можно оценить наличие признаков портальной гипертензии (спленомегалии, увеличения хвостатой доли печени,

варикозного расширения печеночных, селезеночных вен, портальной вены). При начальных стадиях фиброза информативность данных методов недостаточна.

Эластография печени представляет собой косвенную инструментальную оценку выраженности фиброза посредством измерения эластичности ткани данного органа. Существует положительная корреляция между результатами, полученными при эластографии и биопсии печени. Перспективным является использование магнитно-резонансной эластографии.

Рутинные биохимические и серологические тесты не имеют большого значения для оценки выраженности фиброза печени. Уровни АЛТ и АСТ не коррелируют со степенью фиброза, но у пациентов с длительно сохраняющимся нормальным уровнем АЛТ фиброз, как правило, отсутствует или имеет стабильное течение.

Чаще всего диагностические трудности при НФП обусловлены отсутствием клинических проявлений и жалоб со стороны пациентов в течение первых 5-8 лет развития заболевания.

Клиника

НФП чаще встречается у пациентов в возрасте 30-40 лет. Классической триадой заболевания являются спленомегалия, гиперспленизм и портальная гипертензия, наблюдающиеся при отсутствии признаков цирроза печени. К признакам поражения селезенки относятся увеличение органа (спленомегалия), снижение уровней эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов (гиперспленизм), что приводит к анемии, кровотечениям, значительному повышению портального и селезеночного давления и повышению риска развития инфекционных заболеваний. В дальнейшем возникают проявления портальной гипертензии, в частности кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. После наложения портокавального анастомоза кровотока из варикозно расширенных вен надолго прекращаются, не сопровождаются развитием желтухи и печеночной энцефалопатии. Наступает длительное клиническое улучшение, периодически возникает асцит, который спонтанно исчезает. Болезнь длительно протекает на фоне относительного клинического благополучия, при этом симптомы цирроза печени отсутствуют, показатели функциональных проб печени не изменены или изменены незначительно; также отсутствуют маркеры вирусных инфекций в сыворотке крови.

Следует отметить, что даже после манифестации заболевания (при периодически возникающих кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода и появлении признаков поражения селезенки) НФП в течение длительного времени протекает на фоне относительного благополучия (в отличие от цирроза печени) и не трансформируется в цирроз. Пациент может пожизненно существовать с верифицированным диагнозом НФП, а главной этиологической причиной развития заболевания в этом случае

следует считать генетические нарушения и влияние отрицательных экологических факторов.

Диагностика НФП представляет большие трудности для практических врачей, которые при наличии симптомов портальной гипертензии и поражения селезенки в большинстве случаев предполагают диагноз цирроза печени и проводят лечение посиндромно, предполагая прогрессирование процесса и оценивая прогноз как неблагоприятный.

Лечение

Стандартны лечения НФП не разработаны. Основное условие успешной антифибротической терапии — значительная ее продолжительность. Временные параметры достижения значимой регрессии фиброза варьируют в зависимости от причины заболевания. Спонтанное разрешение фиброза печени может произойти после успешного лечения основного заболевания, однако этот процесс требует длительной антифибротической терапии и хорошей ее переносимости. Кроме того, важно выявить генетические нарушения, влияющие на прогрессирование НФП.

Доказательная база относительно регресса фиброза, подтвержденного отсутствием клинических проявлений и данными морфологических исследований, при применении препаратов, обладающих антифибротической активностью (интерферона γ , флавоноидов, пентоксифиллина, тиазолидиндионов, блокаторов рецепторов ангиотензина II, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и др.), ограничена.

Пациентам с начальными стадиями фиброза печени рекомендуется рациональное сбалансированное питание. При появлении у больного признаков портальной гипертензии и асцита необходимо внести изменения в его пищевой рацион. У таких пациентов отмечают увеличение сердечного выброса, снижение артериального давления, гиперволемию, поэтому следует ограничить потребление натрия. Также необходимо отказаться от алкоголя, избегать контакта с негативными экологическими факторами, употребления продуктов, содержащих ГМО, полипрагазии в лечении и применения биологически активных добавок. Прекращение приема гепатотоксических препаратов может предотвратить прогрессирование медикаментозного поражения печени и фиброз.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) ингибирует пролиферативную активность миофибробластов, стимулированную PDGF, в результате чего фиброгенез замедляется. На фоне применения данного лекарственного средства отмечается снижение сывороточной концентрации N-терминального предшественника коллагена III типа и матриксных металлопротеиназ при одновременном повышении уровня их тканевых ингибиторов, что способствует стабилизации процесса.

УДХК обладает антифибротическим действием. Антифибротический эффект УДХК при первичном билиарном циррозе (ПБЦ) и аутоиммунном гепатите был

подтвержден в экспериментальном исследовании на модели поражения желчных протоков.

Французскими исследователями проведено рандомизированное клиническое исследование, которое показало, что применение УДХК в лечении больных ПБЦ предупреждает прогрессирование портальной гипертензии в течение 6 лет; единственным биохимическим критерием, ассоциированным с улучшением выживаемости пациентов, была нормализация уровня АСТ через 2 года на фоне терапии УДХК.

Поскольку портальная гипертензия является основным клиническим синдромом при НФП, целесообразно включение в схему терапии данного заболевания УДХК.

УДХК следует назначать в дозе 15-20 мг/кг длительно. Препарат характеризуется хорошим профилем безопасности, его продолжительный прием сопровождается минимальным риском развития побочных эффектов.

Прогноз при НФП зависит от степени выраженности патологического процесса, которая, в свою очередь, определяется такими факторами, как возраст пациента, длительность инфекции, пол, статус потребления алкоголя и наркотических средств, наличие иммунодефицитных состояний.

Скорость прогрессирования фиброза за год у пациентов в возрастной группе 61-70 лет в несколько раз выше таковой у людей в возрасте 24-40 лет, что обусловлено окислительным стрессом, снижением скорости тока крови, нарушением функции митохондрий, снижением иммунитета.

Наиболее объективным методом оценки скорости прогрессирования фиброза печени является повторная биопсия.

Большим с высоким риском прогрессирования фиброза (старше 50 лет, употребляющим алкоголь, с повышенным уровнем АЛТ в сыворотке крови) рекомендуют проводить биопсию печени 1 раз в 2-3 года, тогда как более молодым людям без сопутствующих факторов риска — каждые 5-6 лет.

Профилактика НФП заключается в устранении причин заболевания. С этой целью проводят лечение хронических вирусных гепатитов, отменяют препараты, обладающие повреждающим действием на печень (нестероидные противовоспалительные препараты, антидепрессанты и др.). Необходимо также отказаться от приема алкоголя и обеспечить коррекцию нарушений обмена веществ (лечение нарушений липидного обмена, ожирения, сахарного диабета).

В заключение следует отметить, что, несмотря на существенное улучшение понимания проблемы НФП и открытие новых маркеров заболевания, практические врачи испытывают затруднения в верификации диагноза НФП и выборе лечебной тактики.

Требуется проведение масштабных исследований, направленных на оценку эффективности методов диагностики и лечения НФП.